



**Rx- Thuốc bán theo đơn**

**Galvus®**

Thuốc sử dụng cho bệnh đái tháo đường, chất ức chế dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4)

**MÔ TẢ VÀ THÀNH PHẦN**

**Dạng bào chế**

Galvus 50 mg: viên nén màu trắng đến vàng nhạt, hình tròn, một mặt có khắc chữ "NVR" và mặt kia có chữ "FB".

**Hoạt chất**

Vildagliptin

Một viên nén Galvus chứa 50 mg vildagliptin

**Phần hoạt chất**

Vildagliptin

**Tá dược**

Lactose khan, cellulose vi tinh thể, natri starch glycolate, magnesi stearate.

Công thức dược phẩm có thể khác nhau giữa các nước.

**CHỈ ĐỊNH**

Galvus được chỉ định như một thuốc hỗ trợ cho chế độ ăn và luyện tập để cải thiện sự kiểm soát đường huyết ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 (T2DM).

- **Dưới dạng đơn trị liệu.**
- **Trong phối hợp hai loại thuốc**
  - với metformin khi chế độ ăn, luyện tập và metformin đơn độc không đem lại sự kiểm soát đường huyết đầy đủ.
  - với một sulphonylurea (SU) khi chế độ ăn, luyện tập và sulphonylurea đơn độc không đem lại sự kiểm soát đường huyết đầy đủ.
  - với một thiazolidinedione (TZD) khi chế độ ăn, luyện tập và thiazolidinedione không đem lại sự kiểm soát đường huyết đầy đủ.
- **Trong phối hợp ba loại thuốc.**
  - với một sulphonylurea và metformin khi chế độ ăn, luyện tập và điều trị kép bằng những thuốc này không đem lại sự kiểm soát đường huyết đầy đủ

Galvus cũng được chỉ định phối hợp với insulin (có hoặc không có metformin) khi chế độ ăn, luyện tập và liệu insulin ổn định không đem lại sự kiểm soát đường huyết đầy đủ.

Galvus cũng được chỉ định phối hợp ngay từ đầu với metformin ở những bệnh nhân tiểu đường type 2 (T2DM) không được kiểm soát đầy đủ chỉ bằng chế độ ăn và tập luyện.

**LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG**

**Liều lượng**

Kiểm soát việc điều trị đái tháo đường nên tùy theo từng bệnh nhân.

Liều được khuyến cáo của Galvus là 50 mg một hoặc hai lần mỗi ngày. Liều tối đa của Galvus là 100 mg một ngày.

Trong đơn trị liệu, và trong điều trị phối hợp với Metformin, với một TZD hoặc với insulin (có hoặc không có Metformin), liều được khuyến cáo của Galvus là 50 mg hoặc 100 mg mỗi ngày.

Trong điều trị phối hợp hai loại thuốc với một sulphonylurea, liều được khuyến cáo của Vildagliptin là 50 mg một lần một ngày. Ở nhóm bệnh nhân này, vildagliptin 100 mg/ngày không hiệu quả hơn vildagliptin 50 mg, 1 lần/ngày.

Trong điều trị phối hợp 3 loại thuốc với metformin và một SU, liều được khuyến cáo của Galvus là 100 mg mỗi ngày.

Nếu sự kiểm soát đường huyết chặt chẽ hơn cần đến liều dùng trên liều vildagliptin tối đa hàng ngày được khuyến cáo, có thể xem xét bổ sung các thuốc điều trị đái tháo đường khác như metformin, một sulphonylurea, một thiazolidinedione hoặc insulin.

**Nhóm bệnh nhân mục tiêu**

Người lớn từ 18 tuổi trở lên.

**Nhóm bệnh nhân đặc biệt**

**Suy thận**

Không cần điều chỉnh liều Galvus ở bệnh nhân suy thận nhẹ. Ở bệnh nhân suy thận trung bình hoặc nặng hoặc bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD), liều Galvus được khuyến cáo là 50 mg, 1 lần/ngày (xem phần DƯỢC LÝ

LÂM SÀNG - Dược động học, mục Các nhóm bệnh nhân đặc biệt).

**Suy gan**

Không khuyến cáo dùng Galvus cho bệnh nhân suy gan, kể cả bệnh nhân có ALT hoặc AST trước điều trị > 2,5 lần giới hạn trên của mức bình thường (xem phần DƯỢC LÝ LÂM SÀNG - Dược động học, mục Các nhóm bệnh nhân đặc biệt)

**Bệnh nhân cao tuổi**

Ở những bệnh nhân ≥ 65 tuổi và ≥ 75 tuổi được điều trị bằng Galvus, không quan sát thấy sự khác biệt về độ an toàn tổng thể, sự dung nạp hoặc hiệu quả giữa nhóm bệnh nhân cao tuổi này với những bệnh nhân trẻ tuổi hơn. Do đó không cần điều chỉnh liều trên bệnh nhân cao tuổi (xem phần DƯỢC LÝ LÂM SÀNG - Dược động học, mục Các nhóm bệnh nhân đặc biệt).

**Bệnh nhân trẻ em**

Galvus chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân dưới 18 tuổi, do đó không khuyến cáo dùng Galvus cho bệnh nhân trẻ em (xem phần DƯỢC LÝ LÂM SÀNG - Dược động học, mục Các nhóm bệnh nhân đặc biệt).

**Cách dùng**

Dùng đường uống.

Galvus có thể dùng cùng hoặc không cùng thức ăn (xem phần DƯỢC LÝ LÂM SÀNG - Hấp thu).

Liều 50 mg nên được uống một lần một ngày vào buổi sáng. Liều 100 mg nên được chia thành 2 liều 50mg, uống vào buổi sáng và buổi tối.

Nếu bỏ lỡ một liều Galvus, cần uống ngay khi bệnh nhân nhớ ra. Không nên uống một liều gấp đôi trong cùng một ngày.

**CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Chống chỉ định dùng Galvus cho bệnh nhân đã biết bị quá mẫn với vildagliptin hoặc với bất cứ tá dược nào của thuốc (xem phần MÔ TẢ VÀ THÀNH PHẦN, mục Tá dược).

**CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG**

**Tổng quát**

Galvus không phải là một chất thay thế insulin trên bệnh nhân cần insulin. Không được dùng Galvus cho bệnh nhân đái tháo đường type 1 hoặc để điều trị nhiễm toan ceton do đái tháo đường.

**Suy gan**

Không khuyến cáo dùng Galvus cho bệnh nhân suy gan, kể cả bệnh nhân có ALT hoặc AST trước điều trị > 2,5 lần giới hạn trên của mức bình thường.

**Theo dõi enzyme gan**

Các trường hợp hiếm gặp về rối loạn chức năng gan (kể cả viêm gan) đã được báo cáo. Trong những trường hợp này, bệnh nhân thường không có triệu chứng, không có đi chứng lâm sàng và các xét nghiệm chức năng gan trở về bình thường sau khi ngừng điều trị. Cần thực hiện các xét nghiệm chức năng gan trước khi bắt đầu điều trị bằng Galvus. Cần theo dõi các xét nghiệm chức năng gan trong khi điều trị bằng Galvus 3 tháng một lần trong năm đầu và định kỳ sau đó. Những bệnh nhân bị tăng nồng độ transaminase cần được theo dõi bằng cách đánh giá lại chức năng gan lần thứ hai để khẳng định kết quả và sau đó phải thường xuyên xét nghiệm chức năng gan cho đến khi các trị số bất thường trở về nồng độ bình thường. Nếu AST hoặc ALT tăng gấp 3 lần giới hạn trên của mức bình thường hoặc cao hơn và kéo dài, khuyến cáo ngừng điều trị bằng Galvus. Nếu bệnh nhân bị vàng da hoặc có các biểu hiện khác cho thấy rối loạn chức năng gan, phải ngừng dùng Galvus và liên hệ với bác sĩ ngay. Sau khi ngừng điều trị bằng Galvus và các xét nghiệm chức năng gan đã trở về bình thường, không được dùng lại vildagliptin.

**Suy tim**

Một thử nghiệm lâm sàng với Vildagliptin trên bệnh nhân có phân độ suy tim theo Hiệp hội tim New York (NYHA) từ I-III cho thấy điều trị với Vildagliptin không liên quan đến sự thay đổi chức năng thất trái hoặc làm nặng thêm tình trạng suy tim sung huyết (CHF) trước đó, so với giả dược. Kinh nghiệm lâm sàng trên những bệnh nhân có suy tim độ III theo NYHA được điều trị với Vildagliptin còn hạn chế và kết quả là không thể luận được (xem phần CÁC NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG).

Không có kinh nghiệm về việc sử dụng vildagliptin trong các thử nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân suy tim độ IV theo phân độ chức năng của NYHA và do đó không khuyến cáo sử dụng ở những bệnh nhân này.

**TƯƠNG TÁC THUỐC**

Vildagliptin có khả năng tương tác thuốc yếu. Vildagliptin không phải là một cơ chất của enzyme

cytochrom P (CYP) 450, không ức chế và cũng không gây cảm ứng các enzyme CYP 450 nên không có khả năng tương tác với các thuốc dùng đồng thời là cơ chất, chất ức chế hoặc chất gây cảm ứng các enzyme này.

Hơn nữa, vildagliptin không ảnh hưởng đến độ thanh thải chuyển hóa của các thuốc dùng đồng thời được chuyển hóa bởi CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 và CYP 3A4/5. Các nghiên cứu về tương tác thuốc-thuốc đã được tiến hành với các thuốc thường được kê đơn đồng thời cho bệnh nhân đái tháo đường type 2 hoặc những thuốc có cửa sổ điều trị hẹp. Kết quả của những nghiên cứu này cho thấy không có tương tác nào có ý nghĩa lâm sàng với các thuốc điều trị đái tháo đường dạng uống khác (glibenclamide, pioglitazone, metformin), amlodipine, digoxin, ramipril, simvastatin, valsartan hoặc warfarin sau khi dùng đồng thời với vildagliptin.

**PHỤ NỮ CÓ KHẢ NĂNG MANG THAI, PHỤ NỮ CÓ THAI, PHỤ NỮ CHO CON BÚ VÀ KHẢ NĂNG SINH SẢN**

**Phụ nữ có thai**

Vildagliptin không gây quái thai trên cả chuột cống và thỏ. Chưa có đủ kinh nghiệm sử dụng Galvus trên phụ nữ có thai. Vì vậy không nên dùng Galvus trong thời kỳ mang thai trừ khi lợi ích mang lại cho người mẹ cao hơn nguy cơ tiềm ẩn đối với thai.

**Phụ nữ cho con bú**

Vì chưa rõ có phải vildagliptin được bài tiết vào sữa mẹ hay không, do đó không nên dùng Galvus đối với phụ nữ cho con bú.

**Khả năng sinh sản**

Các nghiên cứu về khả năng sinh sản được thực hiện trên chuột ở các liều gấp 200 lần liều dùng ở người đã cho thấy không có bằng chứng về suy giảm khả năng sinh sản hay phát triển phôi sớm do Vildagliptin. Chưa có nghiên cứu về ảnh hưởng trên khả năng sinh sản ở người được thực hiện với Galvus.

**TÁC ĐỘNG TRÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC**

Chưa có nghiên cứu được tiến hành về tác động trên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Vì vậy những bệnh nhân có thể bị chóng mặt nên tránh lái xe hoặc vận hành máy móc.

**PHẢN ỨNG BẤT LỢI CỦA THUỐC**

**Khái quát dữ liệu an toàn**

Độ an toàn và khả năng dung nạp của Vildagliptin (50 mg ngày 1 lần, 50 mg ngày 2 lần và 100mg ngày 1 lần) đã được đánh giá bằng cách tổng hợp dữ liệu từ hơn 11.000 bệnh nhân trên 36 nghiên cứu pha II và III (gồm 3 nghiên cứu nhân mô) trong thời gian từ 12 đến hơn 104 tuần. Các nghiên cứu được sử dụng trong phân tích gộp này đã đánh giá Vildagliptin trong đơn trị liệu, trị liệu bổ trợ với các thuốc chống đái tháo đường đường uống (metformin, TZD, SU và insulin) và trị liệu phối hợp khởi đầu với metformin hoặc pioglitazone. Bệnh nhân không dùng Vildagliptin (tất cả ở các nhóm đối chứng) chỉ được dùng giả dược hoặc metformin, TZD, SU, acarbose hoặc insulin. Để tính toán tần suất các phản ứng bất lợi trong các chỉ định riêng rẽ, dữ liệu an toàn từ một tập hợp con của các nghiên cứu có kiểm chứng chủ yếu trong thời gian ít nhất 12 tuần đã được xem xét. Dữ liệu an toàn thu được từ các bệnh nhân sử dụng Vildagliptin ở liều 50 mg (một lần một ngày) hoặc 100mg (50 mg hai lần mỗi ngày hoặc 100 mg một lần một ngày) như đơn trị liệu hoặc trị liệu phối hợp với các thuốc khác.

Đa số các phản ứng phụ trong những thử nghiệm này là nhẹ và thoáng qua, không cần phải ngừng điều trị. Không có sự liên quan giữa những phản ứng phụ này với tuổi, chủng tộc, thời gian dùng thuốc hoặc liều lượng hàng ngày.

Những trường hợp phù mạch hiếm gặp đã được báo cáo khi dùng vildagliptin với một tỷ lệ tương tự như ở nhóm đối chứng. Tỷ lệ cao hơn về các trường hợp này đã được báo cáo khi dùng vildagliptin phối hợp với thuốc ức chế enzyme chuyển angiotensin (ACE-Inhibitor). Đa số các trường hợp đều có mức độ nhẹ và qua đi khi tiếp tục điều trị bằng vildagliptin.

Các trường hợp hiếm gặp về rối loạn chức năng gan (kể cả viêm gan) đã được báo cáo. Trong những trường hợp này, bệnh nhân thường không có triệu chứng, không có đi chứng lâm sàng và các xét nghiệm chức năng gan trở về bình thường sau khi ngừng điều trị. Trong các dữ liệu của các thử nghiệm đơn trị liệu và điều trị kết hợp có đối chứng trong thời gian đến 24 tuần, tỷ lệ tăng ALT hoặc AST ≥ 3 lần giới hạn trên của mức bình thường (theo phân loại hiện nay dựa vào ít nhất 2 lần đo liên tiếp hoặc lúc thăm khám cuối cùng trong quá trình điều trị) là 0,2%



đối với vildagliptin 50 mg/ngày, 0,3% đối với vildagliptin 50 mg, 2 lần/ngày và 0,2% đối với tất cả chất so sánh. Sự tăng các transaminase này thường không có triệu chứng, về bản chất không tiến triển và không đi kèm với ứ mật hoặc vàng da.

**Tóm tắt các phản ứng bất lợi từ các thử nghiệm lâm sàng**

Các phản ứng phụ đã được báo cáo ở bệnh nhân dùng Galvus trong các nghiên cứu mù đôi dưới dạng đơn trị liệu và điều trị kết hợp được liệt kê dưới đây, đối với mỗi chỉ định, theo hệ thống phân loại nhóm cơ quan Med DRA và theo tần suất tuyệt đối. Trong mỗi phân loại theo hệ cơ quan, các phản ứng bất lợi của thuốc được xếp hạng theo tần suất. Trong mỗi nhóm tần suất, các phản ứng bất lợi được trình bày theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần. Ngoài ra, các tần suất cho mỗi phản ứng bất lợi được dựa trên quy ước như sau (CIOMS III): rất thường gặp ( $\geq 1/10$ ); thường gặp ( $\geq 1/100$  đến  $< 1/10$ ); ít gặp ( $\geq 1/1.000$  đến  $< 1/100$ ); hiếm gặp ( $\geq 1/10.000$ , đến  $< 1/1.000$ ); rất hiếm gặp ( $< 1/10.000$ ).

**Đơn trị liệu**

Tỉ lệ chung về ngừng thuốc trong các thử nghiệm đơn trị liệu do phản ứng phụ không cao hơn đối với bệnh nhân điều trị bằng vildagliptin với liều 50 mg, 1 lần/ngày (0,2%) hoặc vildagliptin với liều 50 mg, 2 lần/ngày (0,1%) so với giả dược (0,6%) hoặc thuốc so sánh (0,5%).

Trong các nghiên cứu đơn trị liệu, hạ đường huyết ít gặp, tỉ lệ được báo cáo là 0,5% bệnh nhân (2 trong số 409) được điều trị bằng vildagliptin 50 mg, 1 lần/ngày và 0,3% bệnh nhân (4 trong số 1.373) được điều trị bằng vildagliptin 50 mg, 2 lần/ngày so với 0,2% bệnh nhân (2 trong số 1.082) ở nhóm được điều trị bằng một thuốc so sánh hoặc dùng giả dược và không có trường hợp nào nặng hoặc nghiêm trọng được báo cáo.

Galvus không ảnh hưởng đến cân nặng khi dùng đơn trị liệu.

**Bảng 1: Các phản ứng phụ đã được báo cáo ở bệnh nhân dùng Galvus 50 mg, 1 lần/ngày (n = 409) hoặc 50 mg, 2 lần/ngày (n = 1373) dưới dạng đơn trị liệu trong các nghiên cứu mù đôi**

<b>Rối loạn hệ thần kinh</b>	
Thường gặp	Chóng mặt
Ít gặp	Nhức đầu
<b>Rối loạn tiêu hóa</b>	
Ít gặp	Táo bón
<b>Rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ dùng thuốc</b>	
Ít gặp	Phù ngoại biên

Các thử nghiệm lâm sàng dài hạn đến 2 năm không cho thấy bất kỳ dấu hiệu nào thêm về tính an toàn hoặc các nguy cơ không biết trước nào khi dùng vildagliptin đơn trị liệu.

**Phối hợp với metformin**

Trong các thử nghiệm lâm sàng phối hợp vildagliptin + metformin, 0,4% số bệnh nhân ngừng thuốc do các phản ứng phụ ở nhóm điều trị bằng vildagliptin 50 mg, 1 lần/ngày + metformin và không có báo cáo bệnh nhân ngừng thuốc do phản ứng phụ ở nhóm điều trị bằng vildagliptin 50 mg, 2 lần/ngày + metformin hoặc nhóm giả dược + metformin.

Trong các thử nghiệm lâm sàng, tỉ lệ hạ đường huyết ít gặp ở bệnh nhân dùng vildagliptin 50 mg, 1 lần/ngày phối hợp với metformin (0,9%), bệnh nhân dùng vildagliptin 50 mg, 2 lần/ngày phối hợp với metformin (0,5%) và bệnh nhân dùng giả dược + metformin (0,4%). Không có các trường hợp hạ đường huyết nặng được báo cáo ở nhóm bệnh nhân dùng vildagliptin.

Galvus không ảnh hưởng đến cân nặng khi dùng phối hợp với metformin.

**Bảng 2: Các phản ứng phụ đã được báo cáo ở bệnh nhân dùng Galvus 50 mg, 1 lần/ngày (n=233) hoặc 50 mg, 2 lần/ngày (n=183) phối hợp với metformin trong các nghiên cứu mù đôi**

<b>GALVUS TRONG ĐIỀU TRỊ KÉP DẠNG UỐNG VỚI METFORMIN</b>	
<b>Rối loạn hệ thần kinh</b>	
Thường gặp	Run, chóng mặt, nhức đầu

Các thử nghiệm lâm sàng dài hạn hơn 2 năm không cho thấy bất kỳ dấu hiệu nào thêm về tính an toàn hoặc các nguy cơ không biết trước nào khi vildagliptin được dùng kết hợp với metformin.

**Phối hợp với một sulphonylurea**

Trong các thử nghiệm lâm sàng phối hợp vildagliptin 50 mg + glimepiride, tỉ lệ chung về ngừng thuốc do phản ứng phụ là 0,6% ở nhóm điều trị bằng vildagliptin 50 mg + glimepiride, so với 0% ở nhóm dùng giả dược + glimepiride.

Trong các thử nghiệm lâm sàng, tỉ lệ hạ đường huyết ở nhóm dùng vildagliptin 50 mg, 1 lần/ngày + glimepiride là 1,2% so với 0,6% ở nhóm dùng giả dược + glimepiride. Không có các trường hợp hạ đường huyết nặng được báo cáo ở nhóm dùng vildagliptin.

Với liều khuyến cáo là 50 mg, Galvus không ảnh hưởng đến cân nặng khi dùng phối hợp với với glimepiride.

**Bảng 3: Các phản ứng phụ đã được báo cáo ở bệnh nhân dùng Galvus 50 mg, 1 lần/ngày phối hợp với một sulphonylurea trong các nghiên cứu mù đôi (n=170)**

<b>Rối loạn hệ thần kinh</b>	
Thường gặp	Run, nhức đầu, chóng mặt
<b>Rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ dùng thuốc</b>	
Thường gặp	Suy nhược

**Phối hợp với một thiazolidinedione**

Trong các thử nghiệm lâm sàng phối hợp vildagliptin với một thuốc nhóm thiazolidinedione, 0,7% số bệnh nhân ngừng thuốc do các phản ứng phụ ở nhóm điều trị bằng vildagliptin 50 mg, 1 lần/ngày + pioglitazone và không có bệnh nhân ngừng thuốc do phản ứng phụ ở nhóm điều trị bằng vildagliptin 50 mg, 2 lần/ngày + pioglitazone hoặc nhóm dùng giả dược + pioglitazone.

Trong các thử nghiệm lâm sàng, không có các trường hợp hạ đường huyết được báo cáo ở nhóm bệnh nhân dùng vildagliptin 50 mg, 1 lần/ngày + pioglitazone 45 mg, hạ đường huyết ít gặp ở nhóm bệnh nhân dùng vildagliptin 50 mg, 2 lần/ngày + pioglitazone 45 mg (0,6%) nhưng thường gặp ở nhóm bệnh nhân dùng giả dược + pioglitazone 45 mg (1,9%). Không có các trường hợp hạ đường huyết nặng được báo cáo ở nhóm bệnh nhân dùng vildagliptin.

Trong nghiên cứu điều trị kết hợp với pioglitazone, sự thay đổi thể trọng so với giả dược là +0,1 kg đối với Galvus 50 mg/ngày và +1,3 kg đối với Galvus 50 mg, 2 lần/ngày.

Tỉ lệ phù ngoại biên khi dùng phối hợp với liều tối đa của pioglitazone nền (45 mg, 1 lần/ngày) là 8,2% với liều vildagliptin 50 mg, 1 lần/ngày và 7% với liều 50 mg, 2 lần/ngày so với 2,5% đối với pioglitazone nền đơn độc. Tuy nhiên, tỉ lệ phù khi dùng vildagliptin kết hợp với pioglitazone dưới dạng điều trị kép ngay từ đầu cho bệnh nhân chưa từng dùng thuốc thấp hơn so với dùng pioglitazone đơn độc (50 mg, 1 lần/ngày 3,5%, 50 mg, 2 lần/ngày 6,1% so với pioglitazone 30 mg 9,3%).

**Bảng 4: Các phản ứng phụ đã được báo cáo ở bệnh nhân dùng Galvus 50 mg, 1 lần/ngày (n= 146) hoặc 50 mg, 2 lần/ngày (n=158) phối hợp với một thiazolidinedione trong các nghiên cứu mù đôi**

<b>Thông số nghiên cứu</b>	
Thường gặp	Tăng cân
<b>Các rối loạn chung và tình trạng tại chỗ dùng thuốc</b>	
Thường gặp	Phù ngoại biên

**Phối hợp với insulin**

Trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng sử dụng vildagliptin 50 mg, 2 lần/ngày phối hợp với insulin, có hoặc không có metformin dùng đồng thời, tỉ lệ chung về ngừng thuốc do các phản ứng phụ là 0,3% ở nhóm điều trị bằng vildagliptin và không có trường hợp ngừng thuốc ở nhóm giả dược.

Tỷ lệ hạ đường huyết tương tự ở cả hai nhóm điều trị (14% ở nhóm dùng vildagliptin so với 16,4% ở nhóm dùng giả dược). Hai bệnh nhân báo cáo có phản ứng hạ đường huyết nặng ở nhóm dùng vildagliptin và 6 bệnh nhân ở nhóm dùng giả dược.

Vào cuối cuộc nghiên cứu, ảnh hưởng trên thể trọng trung bình là trung tính (thay đổi + 0,6 kg so với mức ban đầu ở nhóm dùng vildagliptin và không thay đổi cân nặng ở nhóm dùng giả dược).

**Bảng 5: Các phản ứng phụ đã được báo cáo ở bệnh nhân dùng Galvus 50 mg, 2 lần/ngày phối hợp với insulin (có hoặc không có metformin (n=371))**

<b>Rối loạn hệ thần kinh</b>	
Thường gặp	Nhức đầu,
<b>Rối loạn tiêu hóa</b>	
Thường gặp	Buồn nôn, bệnh trào ngược dạ dày-thực quản
Ít gặp	Tiểu chảy, đầy hơi

<b>Các rối loạn chung và tình trạng tại chỗ dùng thuốc</b>	
Thường gặp	Ớn lạnh
<b>Xét nghiệm</b>	
Thường gặp	Giảm glucose huyết

**Phối hợp với metformin và sulphonylurea (SU)**

Không có báo cáo về ngừng thuốc do các phản ứng phụ ở nhóm điều trị bằng vildagliptin + metformin + glimepiride so với 0,6% ở nhóm điều trị bằng giả dược + metformin + glimepiride.

Tỷ lệ hạ đường huyết thường gặp ở cả hai nhóm điều trị (5,1% đối với nhóm điều trị bằng vildagliptin + metformin + glimepiride so với 1,9% đối với nhóm điều trị bằng giả dược + metformin + glimepiride).

Một trường hợp hạ đường huyết nặng đã được báo cáo ở nhóm dùng vildagliptin.

Vào cuối cuộc nghiên cứu, ảnh hưởng trên thể trọng trung bình là trung tính (+ 0,6 kg ở nhóm dùng vildagliptin và -0,1 kg ở nhóm dùng giả dược).

**Bảng 6: Các phản ứng phụ đã được báo cáo ở bệnh nhân dùng Galvus 50 mg, 2 lần/ngày phối hợp với metformin và SU (n=157)**

<b>Rối loạn hệ thần kinh</b>	
Thường gặp	Chóng mặt, run
<b>Rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ dùng thuốc</b>	
Thường gặp	Suy nhược
<b>Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng</b>	
Thường gặp	Hạ đường huyết
<b>Rối loạn da và mô dưới da</b>	
Thường gặp	Tăng tiết mồ hôi

**Các phản ứng bất lợi từ các báo cáo tự phát và các trường hợp trong y văn - Kinh nghiệm hậu mãi (không rõ tần suất)**

Các phản ứng bất lợi của thuốc sau đây bắt nguồn từ kinh nghiệm hậu mãi với Galvus, thông qua các báo cáo tự phát và các trường hợp trong y văn. Vì các phản ứng này được báo cáo tự nguyện từ quần thể không rõ cỡ mẫu, nên không ước tính được tần suất, do vậy được phân loại là không rõ tần số.

- Viêm, có thể hồi phục khi ngừng thuốc (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG)
- Nổi mề đay, viêm tụy, tróc vảy khu trú hoặc bóng nước.

**QUÁ LIỀU**

**Dấu hiệu và triệu chứng**

Ở những người khỏe mạnh (7-14 người mỗi nhóm điều trị), Galvus được dùng ở các liều 25, 50, 100, 200, 400 và 600 mg, 1 lần/ngày trong 10 ngày liên tiếp. Các liều đến 200 mg đã được dùng nạp tốt. Ở liều 400 mg, có 3 trường hợp đau cơ, các trường hợp nặng lẽ về dị cảm nhẹ và thoáng qua, sốt, phù và tăng thoáng qua về nồng độ lipase (gặp 2 lần giới hạn trên của mức bình thường). Ở liều 600 mg, một người bị phù bàn chân và bàn tay và nồng độ creatine phosphokinase (CPK) tăng cao, kèm theo tăng aspartate aminotransferase (AST), protein phản ứng C (CRP) và myoglobin. Thêm ba người ở nhóm liều này có biểu hiện phù cả hai bàn chân, kèm theo dị cảm ở 2 trường hợp. Tất cả các triệu chứng và bất thường về xét nghiệm mất đi sau khi ngừng thuốc nghiêm cứu.

**Xử trí**

Galvus không thể được loại bỏ bằng thẩm tách, tuy nhiên chất chuyển hóa chính do thủy phân (LAY151) có thể loại bỏ bằng thẩm tách máu.

**DƯỢC LÝ LÂM SÀNG**

**Cơ chế tác dụng (MOA)**

Vildagliptin, một chất thuộc nhóm thuốc tăng cường chức năng tiểu đảo tụy, là chất ức chế dipeptidyl-peptidase-4(DPP-4) mạnh và chọn lọc nên cải thiện được sự kiểm soát đường huyết. Sự ức chế DPP-4 của Vildagliptin làm tăng nồng độ các hormone incretin GLP-1 (glucagon-like peptide 1) và GIP (glucose-dependent insulinotropic polypeptide) nội sinh lúc đói và sau bữa ăn.

**Dược lực học (PD)**

Dùng vildagliptin dẫn đến ức chế nhanh và hoàn toàn hoạt tính của DPP-4. Ở bệnh nhân đái tháo đường type 2, dùng vildagliptin dẫn đến ức chế hoạt tính enzyme DPP-4 trong thời gian 24 giờ.

Bằng cách làm tăng nồng độ nội sinh của các hormon incretin này, Vildagliptin làm tăng tính nhạy cảm của tế bào beta đối với glucose, dẫn đến cải thiện sự tiết insulin phụ thuộc glucose. Điều trị với liều 50-100 mg/ngày cho bệnh nhân đái tháo đường type 2 cải thiện



đáng kể các yếu tố chỉ điểm chức năng của tế bào beta. Mức độ cải thiện chức năng tế bào beta phụ thuộc vào mức độ suy giảm ban đầu; ở người không bị đái tháo đường (đường huyết bình thường), vildagliptin không kích thích tiết insulin hoặc không làm giảm nồng độ glucose huyết.

Bằng cách làm tăng nồng độ GLP-1 nội sinh vildagliptin làm tăng tính nhạy cảm của tế bào alpha đối với glucose, dẫn đến tiết glucagon phù hợp với mức glucose hơn. Sự giảm tiết glucagon không phù hợp trong bữa ăn đến lượt nó lại làm giảm sự đề kháng insulin.

Sự gia tăng tỷ lệ insulin/glucagon trong tăng đường huyết do tăng nồng độ hormone incretin làm giảm sản xuất glucose ở gan lúc đói và sau bữa ăn, dẫn đến giảm đường huyết.

Tác dụng đã biết về sự tăng nồng độ GLP-1 làm chậm rỗng dạ dày không được quan sát thấy khi điều trị bằng vildagliptin. Ngoài ra, đã quan sát thấy sự giảm lipid huyết sau bữa ăn không liên quan với tác dụng qua trung gian incretin của vildagliptin để cải thiện chức năng tiểu đảo tụy.

**Dược động học (PK)**

**Hấp thu**

Sau khi uống liều đói, vildagliptin được hấp thu nhanh với nồng độ đỉnh trong huyết tương được quan sát thấy sau 1,75 giờ. Dùng cùng với thức ăn làm giảm nhẹ tốc độ hấp thu của vildagliptin, được đặc trưng bởi nồng độ đỉnh giảm 19% và có sự chậm lại về thời gian đạt đến nồng độ đỉnh trong huyết tương đến 2,5 giờ. Không có thay đổi về mức độ hấp thu và thức ăn không làm thay đổi mức tiếp xúc toàn bộ (AUC).

**Phân bố**

Vildagliptin gắn kết kém với protein huyết tương (9,3%) và phân bố bằng nhau giữa huyết tương và hồng cầu. Thể tích phân bố trung bình của vildagliptin ở trạng thái ổn định sau khi tiêm tĩnh mạch ( $V_{ss}$ ) là 71 lít gợi ý thuốc được phân bố ở ngoài mạch.

**Biến đổi sinh học/Chuyển hóa**

Chuyển hóa là đường thải trừ chính của vildagliptin ở người, chiếm 69% liều dùng. Chất chuyển hóa chính LAY151 không có hoạt tính dược lý và là sản phẩm thủy phân của nhóm chức cyano chiếm 57% liều dùng, tiếp theo là sản phẩm thủy phân nhóm chức amid (4% liều dùng). DPP-4 đóng góp một phần vào sự thủy phân của vildagliptin như đã được chứng minh trong một nghiên cứu *in vivo* dùng chuột cống thiếu hụt DPP-4. Vildagliptin không bị chuyển hóa bởi các enzyme cytochrom P450 ở bất kỳ mức độ nào có thể định lượng được. Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy vildagliptin không ức chế hoặc gây cảm ứng các enzyme cytochrom P450.

**Thải trừ**

Sau khi uống [<sup>14</sup>C]-vildagliptin, khoảng 85% liều dùng được bài tiết vào nước tiểu và 15% được tìm thấy ở phân. Vildagliptin dạng không đổi bài tiết qua thận chiếm 23% liều dùng sau khi uống. Sau khi tiêm tĩnh mạch cho người khỏe mạnh, độ thanh thải toàn phần trong huyết tương của vildagliptin là 41 lít/giờ và độ thanh thải thận của vildagliptin là 13 lít/giờ. Thời gian bán thải trung bình sau khi tiêm tĩnh mạch khoảng 2 giờ. Thời gian bán thải sau khi uống khoảng 3 giờ và không phụ thuộc vào liều dùng.

**Sự tuyến tính**

Vildagliptin được hấp thu nhanh với sinh khả dụng tuyệt đối đường uống là 85%. Nồng độ đỉnh trong huyết tương của vildagliptin và diện tích dưới đường cong nồng độ trong huyết tương theo thời gian (AUC) gần như tăng tỉ lệ với liều dùng trong phạm vi liều điều trị.

**Các nhóm bệnh nhân đặc biệt**

**Giới tính**

Không quan sát thấy sự khác nhau về dược động học của Galvus giữa các đối tượng nam và nữ với khác biệt về tuổi tác và chỉ số khối cơ thể (BMI). Sự ức chế DPP-4 của Galvus không bị ảnh hưởng bởi giới tính.

**Béo phì**

BMI không cho thấy bất kỳ ảnh hưởng nào đến các thông số dược động học của Galvus. Sự ức chế DPP-4 của Galvus không bị ảnh hưởng bởi BMI.

**Suy gan**

Ảnh hưởng của suy chức năng gan trên dược động học của Galvus đã được nghiên cứu trên những người bị suy gan ở mức độ nhẹ, trung bình và nặng dựa vào thang điểm Child-Pugh (trọng khoảng từ 6 là mức độ nhẹ đến 12 là mức độ nặng) so với người có chức năng gan bình thường. Mức tiếp xúc với Galvus (100 mg) sau một liều duy nhất ở người bị suy gan nhẹ và trung bình giảm (20% và 8% theo thứ tự tương ứng), trong khi mức tiếp xúc với Galvus ở người bị suy gan nặng tăng 22%.

Sự thay đổi tối đa (tăng hoặc giảm) về mức tiếp xúc với Galvus khoảng 30% nhưng không được xem là có ý nghĩa lâm sàng. Không có mối tương quan giữa mức độ suy chức năng gan và sự thay đổi về mức tiếp xúc với Galvus.

Không khuyến cáo dùng vildagliptin cho bệnh nhân bị suy gan kể cả bệnh nhân có ALT hoặc AST trước điều trị > 2,5 lần giới hạn trên của mức bình thường.

**Suy thận**

AUC của Vildagliptin tăng trung bình 1,4; 1,7 và 2 lần ở các bệnh nhân suy thận nhẹ, vừa và nặng, theo thứ tự, so với người bình thường. AUC của các chất chuyển hóa LAY151 tăng 1,6; 3,2 và 7,3 lần và AUC của BQS867 tăng 1,4; 2,7 và 7,3 lần ở các bệnh nhân suy thận nhẹ, vừa và nặng, theo thứ tự, so với người tình nguyện khỏe mạnh. Dữ liệu hạn chế ở các bệnh nhân bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD) cho thấy mức tiếp xúc vildagliptin tương tự như mức tiếp xúc ở các bệnh nhân suy thận nặng. Nồng độ LAY151 ở các bệnh nhân ESRD cao hơn khoảng 2-3 lần so với các bệnh nhân suy thận nặng. Khuyến cáo chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận trung bình hoặc suy thận nặng hoặc bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD) (xem phần LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG).

**Người cao tuổi**

Ở những người cao tuổi khỏe mạnh (≥ 70 tuổi), mức tiếp xúc toàn bộ với Galvus (100 mg, 1 lần/ngày) tăng 32% với nồng độ đỉnh trong huyết tương tăng 18% so với người trẻ tuổi khỏe mạnh (18-40 tuổi). Những thay đổi này không được xem là có ý nghĩa lâm sàng. Sự ức chế DPP-4 của Galvus không bị ảnh hưởng do tuổi tác trong nhóm tuổi được nghiên cứu.

**Trẻ em**

Chưa có dữ liệu về dược động học.

**Nhóm chủng tộc**

Không có bằng chứng cho thấy chủng tộc có ảnh hưởng đến dược động học của Galvus.

**CÁC NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG**

Hơn 15.000 bệnh nhân đái tháo đường type 2 đã tham gia vào thử nghiệm lâm sàng mù đôi, có đối chứng với giả dược hoặc với một chất trị đái tháo đường tiến hành trong thời gian đến hơn 2 năm. Trong các nghiên cứu này, vildagliptin đã được dùng cho hơn 9.000 bệnh nhân với liều 50 mg, 1 lần/ngày; 50 mg, 2 lần/ngày hoặc 100 mg, 1 lần/ngày. Hơn 5.000 bệnh nhân nam và hơn 4.000 bệnh nhân nữ đã dùng vildagliptin 50 mg, 1 lần/ngày hoặc 100 mg/ngày. Hơn 1.900 bệnh nhân dùng vildagliptin 50 mg, 1 lần/ngày hoặc 100 mg/ngày là bệnh nhân ≥ 65 tuổi. Trong các thử nghiệm này, vildagliptin được dùng dưới dạng đơn trị liệu cho bệnh nhân đái tháo đường type 2 chưa từng được điều trị hoặc dùng phối hợp cho bệnh nhân không được kiểm soát đầy đủ bằng các thuốc trị đái tháo đường khác.

Nói chung, vildagliptin cải thiện sự kiểm soát đường huyết khi dùng dưới dạng đơn trị liệu hoặc khi dùng phối hợp với metformin, với một sulphonylurea, với một thiazolidinedione, với insulin hoặc trong phối hợp ba thuốc với metformin và một sulphonylurea như đã được đánh giá bởi sự giảm HbA<sub>1c</sub>, so với mức ban đầu vào lúc kết thúc nghiên cứu (xem Bảng 7).

Trong các thử nghiệm lâm sàng, mức độ giảm HbA<sub>1c</sub> với vildagliptin nhiều hơn ở những bệnh nhân có HbA<sub>1c</sub> lúc ban đầu cao hơn.

Trong một thử nghiệm 52 tuần (LAF2309), vildagliptin (100 mg/ngày) làm giảm HbA<sub>1c</sub> ban đầu -1% so với -1,4% đối với metformin (được chỉnh liều đến 2g/ngày). Những bệnh nhân được điều trị bằng vildagliptin đã báo cáo tỷ lệ phản ứng phụ về đường tiêu hóa ít hơn đáng kể so với những bệnh nhân được điều trị bằng metformin.

Trong một thử nghiệm 24 tuần (LAF2327), vildagliptin (100 mg/ngày) được so sánh với rosiglitazone (8mg, 1 lần/ngày). Mức giảm trung bình là -1,1% đối với vildagliptin và -1,3% đối với rosiglitazone ở những bệnh nhân có mức HbA<sub>1c</sub> ban đầu trung bình là 8,7%. Bệnh nhân dùng rosiglitazone có cân nặng tăng trung bình (+1,6 kg) trong khi nhóm điều trị bằng vildagliptin không tăng cân (-0,3 kg). Tỷ lệ phụ ngoại biên ở nhóm vildagliptin thấp hơn so với nhóm rosiglitazone (2,1% ở nhóm vildagliptin so với 4,1% ở nhóm rosiglitazone).

Trong một thử nghiệm 24 tuần (LAF2354), vildagliptin (50 mg, 2 lần/ngày) được so sánh với pioglitazon (30 mg, 1 lần/ngày) ở các bệnh nhân không được kiểm soát đầy đủ bằng metformin. Giảm HbA<sub>1c</sub> trung bình là -0,9% so với mức ban đầu 8,4% ở nhóm dùng vildagliptin cộng metformin và giảm -1,0% ở nhóm dùng pioglitazon cộng metformin. Với HbA<sub>1c</sub> ban đầu >9%, mức HbA<sub>1c</sub> giảm được nhiều hơn (-1,5%) ở cả 2 nhóm điều trị. Ở bệnh nhân dùng pioglitazon cộng metformin,

cân nặng tăng 1,9 kg. Ở bệnh nhân dùng vildagliptin cộng metformin, cân nặng tăng 0,3 kg. Trong một thử nghiệm mở rộng 28 tuần, mức giảm HbA<sub>1c</sub> giữa 2 nhóm tương tự nhau và sự khác biệt về cân nặng còn tăng hơn nữa.

Trong một thử nghiệm kéo dài trên 2 năm (LAF2308), vildagliptin (100 mg/ngày) đã được so sánh với glimepirid (liều đến 6 mg/ngày) ở bệnh nhân được điều trị bằng metformin. Sau 1 năm, mức giảm HbA<sub>1c</sub> trung bình là -0,4% ở nhóm vildagliptin cộng metformin và giảm -0,5% ở nhóm glimepirid cộng metformin. Sự thay đổi thể trọng với vildagliptin là -0,2 kg so với glimepirid là +1,6 kg. Tỷ lệ hạ đường huyết ở nhóm vildagliptin thấp hơn có ý nghĩa (1,7%) so với nhóm glimepirid (16,2%). Vào lúc kết thúc nghiên cứu (2 năm), trị số HbA<sub>1c</sub> tương tự ở cả 2 nhóm điều trị (6,97% ở nhóm dùng Vildagliptin và 6,95% ở nhóm dùng Glimepirid), sự thay đổi về thể trọng và khác biệt về tỷ lệ hạ đường huyết vẫn được duy trì.

Trong một thử nghiệm dài hạn 2 năm (LAF2310), vildagliptin (50 mg, 2 lần/ngày) được so sánh với gliclazide (liều đến 320 mg/ngày). Sau 2 năm, mức giảm trung bình HbA<sub>1c</sub> là -0,5% đối với vildagliptin và -0,6% đối với gliclazide. Vildagliptin có mức tăng cân ít hơn (0,75 kg) và các trường hợp hạ đường huyết ít hơn (0,7%) so với gliclazide (1,6 kg về tăng cân và 1,7% về các trường hợp hạ đường huyết).

Trong một thử nghiệm 52 tuần (LAF237A2338), vildagliptin (50 mg, 2 lần/ngày) được so sánh với gliclazide (liều đến 320 mg/ngày) ở các bệnh nhân không được kiểm soát đầy đủ bằng metformin. Sau 1 năm, mức giảm HbA<sub>1c</sub> trung bình là -0,81% đối với vildagliptin cộng metformin (mức HbA<sub>1c</sub> ban đầu trung bình là 8,4%) và -0,85% đối với gliclazide cộng metformin (mức HbA<sub>1c</sub> ban đầu trung bình là 8,5%), vildagliptin đạt được tiêu chí không kém hơn gliclazide về mặt thống kê. Sự thay đổi thể trọng đối với vildagliptin là +0,1 kg so với cân nặng tăng +1,4 kg đối với gliclazide. Số bệnh nhân bị hạ đường huyết là như nhau ở cả hai nhóm điều trị, tuy nhiên số bệnh nhân bị hai hoặc nhiều biến cố hạ đường huyết ở nhóm dùng gliclazide cộng metformin (0,8%) cao hơn so với ở nhóm dùng vildagliptin cộng metformin (0,2%).

Trong một thử nghiệm 24 tuần (LMF237A2302), hiệu quả của sự kết hợp vildagliptin và metformin với liều cố định (chính liều đến liều 50 mg/500 mg, 2 lần/ngày hoặc 50 mg/1.000 mg, 2 lần/ngày) trong điều trị khởi đầu ở bệnh nhân chưa dùng thuốc đã được đánh giá. Mức giảm HbA<sub>1c</sub> trung bình của liệu pháp điều trị phối hợp vildagliptin cộng metformin nhiều hơn có ý nghĩa thống kê so với mỗi đơn trị liệu từng thành phần. Vildagliptin/metformin 50 mg/1.000 mg, 2 lần/ngày làm giảm HbA<sub>1c</sub> xuống -1,82% và vildagliptin/metformin 50 mg/500 mg, 2 lần/ngày làm giảm HbA<sub>1c</sub> xuống -1,61% so với mức HbA<sub>1c</sub> ban đầu trung bình là 8,6%. Đã quan sát thấy mức giảm HbA<sub>1c</sub> nhiều hơn ở các bệnh nhân có mức ban đầu HbA<sub>1c</sub> ≥10%. Thể trọng giảm ở tất cả các nhóm, với mức giảm trung bình -1,2 kg ở cả hai mức liều phối hợp của vildagliptin và metformin. Tỷ lệ hạ đường huyết là tương tự nhau giữa các nhóm điều trị (0% với vildagliptin cộng metformin và 0,7% với mỗi đơn trị liệu của từng thành phần).

Trong một thử nghiệm mù đôi có đối chứng với giả dược trong 24 tuần, vildagliptin (50 mg, 1 lần/ngày) đã làm giảm HbA<sub>1c</sub> -0,74% so với mức HbA<sub>1c</sub> ban đầu trung bình là 7,9% ở bệnh nhân suy thận trung bình và giảm -0,88% so với mức HbA<sub>1c</sub> ban đầu trung bình là 7,7% ở bệnh nhân suy thận nặng. Vildagliptin làm giảm HbA<sub>1c</sub> đáng kể khi so với nhóm giả dược (mức giảm ở bệnh nhân suy thận trung bình là -0,21% và ở bệnh nhân suy thận nặng là -0,32% so với trị số HbA<sub>1c</sub> ban đầu trung bình tương tự nhau).

Một thử nghiệm ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với giả dược trong 24 tuần đã được tiến hành ở 449 bệnh nhân để đánh giá hiệu quả và độ an toàn của vildagliptin (50 mg, 2 lần/ngày) phối hợp với một liều ổn định của insulin nền hoặc insulin trộn sẵn (liều trung bình 41 đơn vị (U)/ngày), có metformin dùng đồng thời (N = 273) hoặc không có metformin dùng đồng thời (N = 176). Vildagliptin phối hợp với insulin làm giảm HbA<sub>1c</sub> đáng kể so với giả dược: Trong toàn thể dân số nghiên cứu, mức giảm HbA<sub>1c</sub> trung bình đã được hiệu chỉnh với giả dược là -0,72% so với mức HbA<sub>1c</sub> ban đầu trung bình là 8,8% (p < 0,001). Ở các phân nhóm được điều trị bằng insulin có hoặc không có metformin dùng đồng thời, mức giảm HbA<sub>1c</sub> trung bình đã được hiệu chỉnh với giả dược theo thứ tự là -0,63% và -0,84%. Tỷ lệ hạ đường huyết ở toàn thể dân số nghiên cứu thấp và tương tự nhau ở cả hai nhóm: 8,4% ở nhóm dùng vildagliptin và 7,2% ở nhóm dùng giả dược. Trong phân nhóm có dùng metformin đồng thời, tỷ lệ hạ đường huyết là 7,2% ở nhóm vildagliptin so với 8,0% ở nhóm placebo. Thể trọng của bệnh nhân ở nhóm dùng vildagliptin hầu như



không thay đổi trong thời gian nghiên cứu.

Một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với giả dược trong 24 tuần đã được tiến hành ở 318 bệnh nhân để đánh giá hiệu quả và độ an toàn của vildagliptin (50 mg, 2 lần/ngày) phối hợp với metformin ( $\geq 1.500$  mg/ngày) và glimepiride ( $\geq 4$  mg/ngày). Vildagliptin phối hợp với metformin và glimepiride làm giảm HbA<sub>1c</sub> đáng kể so với giả dược: mức giảm HbA<sub>1c</sub> trung bình đã hiệu chỉnh với giả dược là -0,76% so với mức HbA<sub>1c</sub> ban đầu trung bình là 8,8%.

**Bảng 7: Kết quả về hiệu quả chính của vildagliptin trong các thử nghiệm đơn trị liệu có đối chứng với giả dược và thử nghiệm trị liệu phối hợp bổ trợ (dân số dự định điều trị (ITT) và hiệu quả chính)**

Các nghiên cứu đơn trị liệu có đối chứng với giả dược	HbA <sub>1c</sub> ban đầu trung bình (%)	Thay đổi trung bình về HbA <sub>1c</sub> so với mức ban đầu (%) ở tuần 24	Mức giảm HbA <sub>1c</sub> trung bình đã hiệu chỉnh so với giả dược (%) ở tuần 24 (khoảng tin cậy (CI) 95%)
Nghiên cứu 2301: Vildagliptin 50 mg, 1 lần/ngày (N=104)	8,2	-0,8	-0,5* (-0,8, -0,1)
Nghiên cứu 2301: Vildagliptin 50 mg, 2 lần/ngày (N=90)	8,6	-0,8	-0,5* (-0,8, -0,1)
Nghiên cứu 2384: Vildagliptin 50 mg, 1 lần/ngày (N=84)	8,3	-0,5	-0,5* (-0,9, -0,1)
Nghiên cứu 2384: Vildagliptin 50 mg, 2 lần/ngày (N=79)	8,4	-0,7	-0,7* (-1,1, -0,4)
* p < 0,05 so với giả dược			
Các nghiên cứu bổ trợ / phối hợp			
Nghiên cứu 2303: Vildagliptin 50 mg, 1 lần/ngày + metformin (N=143)	8,4	-0,5	-0,7* (-1,0, -0,5)
Nghiên cứu 2303: Vildagliptin 50 mg, 2 lần/ngày + metformin (N=143)	8,4	-0,9	-1,1* (-1,4, -0,8)
Nghiên cứu 2305: Vildagliptin 50 mg/ngày + glimepiride (N=132)	8,5	-0,6	-0,6* (-0,9, -0,4)
Nghiên cứu 2304: Vildagliptin 50 mg/ngày + pioglitazone (N=124)	8,6	-0,8	-0,5* (-0,7, -0,2)
Nghiên cứu 2304: Vildagliptin 50 mg, 2 lần/ngày + pioglitazone (N=136)	8,7	-1,0	-0,7* (-0,9, -0,4)
Nghiên cứu 2311: Vildagliptin 50 mg, 2 lần/ngày + insulin (N=125)	8,5	-0,5	-0,3* (-0,5, -0,0)
Nghiên cứu 23135: Vildagliptin 50 mg, 2 lần/ngày + insulin	8,8	-0,8	-0,7* (-0,9, -0,5)
Nghiên cứu 23152: Vildagliptin 50 mg, 2 lần/ngày + metformin + glimepiride (N=152)	8,8	-1,0	-0,8* (-1,0, -0,5)
* p < 0,05 so với giả dược + trị liệu nền			

Một thử nghiệm đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi trong 52 tuần đã được tiến hành ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 và suy tim sung huyết (độ I - III theo phân độ

chức năng của Hội Tim New York - NYHA) để đánh giá ảnh hưởng của vildagliptin 50 mg, 2 lần/ngày (N=128) so với giả dược (N=126) trên chức năng tổng máu thất trái (LVEF). Vildagliptin không liên quan với sự thay đổi chức năng thất trái hoặc làm nặng thêm suy tim sung huyết (CHF) có từ trước. Các biến cố tim mạch đã được xem xét cân bằng về tổng thể. Các biến cố về tim hơi nhẹ ở bệnh nhân suy tim độ III theo phân độ chức năng của NYHA được điều trị bằng vildagliptin so với giả dược. Tuy nhiên có sự mất cân bằng về nguy cơ tim mạch ban đầu thiên về giả dược và số lượng các biến cố thấp làm ngăn cản kết luận chắc chắn. Vildagliptin làm giảm HbA<sub>1c</sub> có ý nghĩa so với giả dược (sự khác biệt 0,6%) so với trị số ban đầu trung bình là 7,8%. Tỷ lệ hạ đường huyết ở toàn thể dân số nghiên cứu nói chung là 4,7% ở nhóm dùng vildagliptin và 5,6% ở nhóm dùng giả dược.

**Nguy cơ tim mạch**

Một phân tích tổng hợp (meta-analysis) về các biến cố tim mạch được xem xét độc lập và tiền cứu từ 25 nghiên cứu lâm sàng phase III trong thời gian lên đến hơn 2 năm đã được thực hiện. Phân tích này bao gồm 8956 bệnh nhân đái tháo đường type 2 được điều trị bằng vildagliptin và cho thấy việc điều trị bằng vildagliptin không liên quan với sự tăng nguy cơ tim mạch. Tiêu chí tổng hợp được xem xét về các biến cố tim mạch và mạch máu não (CCV) [hội chứng mạch vành cấp (ACS), đột quỵ hoặc tử vong do tim mạch và mạch máu não] là tương tự đối với vildagliptin so với chất so sánh là hoạt chất và giả dược kết hợp [tỷ số nguy cơ Mantel-Haenszel là 0,84 (khoảng tin cậy 95%: 0,63-1,12)] hỗ trợ cho tính an toàn trên tim mạch của vildagliptin. Tổng cộng, 99 trong số 8956 bệnh nhân đã báo cáo một biến cố ở nhóm dùng vildagliptin so với 91 trong số 6061 bệnh nhân ở nhóm dùng chất so sánh.

**CÁC DỮ LIỆU AN TOÀN PHI LÂM SÀNG**

Một nghiên cứu trong 2 năm về khả năng gây ung thư đã được tiến hành trên chuột cống với liều uống lên đến 900 mg/kg (gấp khoảng 200 lần mức tiếp xúc ở người với liều khuyến cáo tối đa). Không quan sát thấy tăng tỉ lệ khối u do vildagliptin. Một nghiên cứu trong 2 năm về khả năng gây ung thư được tiến hành trên chuột nhắt với liều uống lên đến 1000 mg/kg (gấp khoảng 240 lần mức tiếp xúc ở người với liều tối đa được khuyến cáo). Tỉ lệ khối u vú tăng ở chuột nhắt cái khi mức tiếp xúc với vildagliptin gấp khoảng 150 lần mức tiếp xúc tối đa với vildagliptin dự kiến ở người; tỉ lệ khối u không tăng khi mức tiếp xúc gấp khoảng 60 lần mức tiếp xúc tối đa ở người. Tỉ lệ sarcoma mạch máu tăng khi mức tiếp xúc với vildagliptin ở chuột nhắt đực gấp 42-240 lần mức tiếp xúc tối đa ở người và ở chuột nhắt cái gấp 150 lần mức tiếp xúc tối đa ở người. Không quan sát thấy tỉ lệ sarcoma mạch máu tăng có ý nghĩa khi mức tiếp xúc với vildagliptin ở chuột nhắt đực gấp khoảng 16 lần mức tiếp xúc tối đa ở người và ở chuột nhắt cái gấp khoảng 60 lần mức tiếp xúc tối đa ở người.

Vildagliptin không gây đột biến trong nhiều thử nghiệm gây đột biến kể cả thử nghiệm Ames gây đột biến đảo ngược ở vi khuẩn và thử nghiệm gây sai lệch nhiễm sắc thể lympho bào ở người. Thử nghiệm vi nhân ở tủy xương đường uống trên cả chuột cống và chuột nhắt không phát hiện tiềm năng gây gây nhiễm sắc thể hoặc gây lệch bội với liều đến 2.000 mg/kg hoặc gấp khoảng 400 lần mức tiếp xúc tối đa ở người. Thử nghiệm comet trên gan chuột nhắt *in vivo* với liều tương tự cũng cho kết quả âm tính.

Trong một nghiên cứu 13 tuần về độc tính trên khỉ cynomolgus, đã ghi nhận tổn thương da ở liều  $\geq 5$  mg/kg/ngày. Những tổn thương này nằm cố định ở các đoạn cuối (bàn tay, bàn chân, tai và đuôi). Ở liều 5 mg/kg/ngày (tương đương xấp xỉ với mức tiếp xúc ở người dựa trên AUC với liều 100 mg), chỉ thấy các bóng nước. Những bóng nước này hồi phục được mặc dù tiếp tục điều trị và không đi kèm với những bất thường về mô bệnh học. Ở liều  $\geq 20$  mg/kg/ngày (khoảng 3 lần mức tiếp xúc ở người dựa trên AUC với liều 100 mg), đã ghi nhận bong da, lột da, vảy da, lở loét ở đuôi với những thay đổi về mô bệnh học tương ứng. Tổn thương hoại tử ở đuôi được quan sát thấy ở liều  $\geq 80$  mg/kg/ngày. Cần lưu ý là vildagliptin có hiệu lực được lý ở khí cao hơn có ý nghĩa so với người. Tổn thương da không hồi phục ở khỉ dùng liều 160 mg/kg/ngày trong một thời gian phục hồi 4 tuần. Không quan sát thấy tổn thương da ở các loài động vật khác hoặc ở người được điều trị bằng vildagliptin.

**TÁ DƯỢC**

Lactose khan, cellulose vi tinh thể, natri starch glycolate, magnesi stearate.

Công thức dược phẩm có thể khác nhau giữa các nước.

**TƯƠNG KÝ**

Chưa được ghi nhận.

**BẢO QUẢN**

Không bảo quản trên 30°C, tránh ẩm. Giữ thuốc trong bao bì gốc.

Không dùng Galvus quá hạn sử dụng được ghi "EXP" trên bao bì.

**HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG VÀ THAO TÁC**

**Lưu ý:** Galvus phải để xa tầm tay và tầm nhìn của trẻ em.

**HẠN DÙNG**

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

**QUI CÁCH ĐÓNG GÓI**

Hộp 2 vỉ x 14 viên.

**NHÀ SẢN XUẤT**

Novartis Pharmaceutica, S.A.

Ronda Santa Maria, 158, 08210 Barbera Del Valles, Barcelona, Tây Ban Nha

Cho Novartis Pharma AG, Basel, Thụy Sĩ

Tờ hướng dẫn sử dụng cho quốc tế

Ngày phát hành thông tin: Tháng 12, 2013

Ⓢ = nhãn hiệu đã đăng ký

Novartis Pharma AG, Basel, Thụy Sĩ